

## 促透剂对辣椒碱巴布剂透皮吸收的影响

郝保华<sup>1</sup>, 马 玲<sup>2</sup>

(1. 西北大学生命科学学院, 陕西 西安 710069; 2. 西安近代化学研究所, 陕西 西安 710065)

辣椒为茄科植物辣椒的果实, 主要活性成分为辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱, 其中辣椒碱的量最高。辣椒碱对带状疱疹后遗神经痛、三叉神经痛、糖尿病神经痛、风湿性关节炎、牛皮癣等有显著疗效<sup>[1]</sup>。以辣椒碱为原料的制剂很少。以烯丙基蔗糖亲水性凝胶为基质的巴布贴剂具有载药量大, 透皮效果好, 药量成分可控, 透气性好, 对皮肤无刺激等优点, 是一种理想的经皮给药系统。因此, 本研究对影响辣椒碱巴布剂的透皮吸收促进剂薄荷醇、冰片、桉叶油、氮酮进行筛选。

### 1 仪器与试药

自制改良 Franz 扩散池; 79—1 型磁力加热搅拌器(山东省鄞城光明仪器有限公司); 岛津高效液相色谱仪; HL—2 型恒流泵(上海沪西分析仪器厂)。

亲水性烯丙基蔗糖树脂 CARBOPOL 981、NOVEON PAS 39K、NOVEON PAS 7S(美国诺普化工亚太有限公司); 辣椒碱对照品(美国 Sigma 公司); 辣椒碱样品(质量分数为 90%, 西北大学化工系实验中心); 昆明种小鼠(雌雄各半体重 20 g, 西安医科大学动物实验中心); 桉叶油(广州合诚三先科技公司); 薄荷醇、冰片(安徽太和县药用薄荷厂); 氮酮(天津市塞迪药业有限公司)。

### 2 方法与结果

2.1 鼠皮的制备: 将活鼠脱毛脱颈处死, 再用剪刀剪下胸腹部皮肤, 除去皮下组织和脂肪, 保持角质层的完整, 用生理盐水冲洗干净放入林格氏液中, 冰箱储存备用。

2.2 辣椒碱巴布剂的制备: 将 CARBOPOL 981、NOVEON PAS 39K、NOVEON PAS 7S、甘油、柠檬酸、粉状氯化铝、去离子水混合制成巴布剂基质, 加入体积分数均为 0.5% 辣椒碱, 并同时分别加入巴布剂总量 2% 的氮酮、薄荷醇、冰片、桉叶油, 制备巴布贴剂。

2.3 HPLC 法测定辣椒碱<sup>[2-4]</sup>

2.3.1 色谱条件: 色谱柱: ODS C<sub>18</sub> 柱(150 mm ×

4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-乙腈-水(63:27:10); 柱温: 25℃; 体积流量: 1.0 mL/min; 检测波长: 280 nm; 进样量为 2 μL。

2.3.2 标准曲线的制备: 精密称取 25 mg 对照品置于 25 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 然后分别取溶液 2、4、6、8、10 mL 稀释至 10 mL, 进样, 测定。以测得峰面积为纵坐标, 辣椒碱的质量浓度为横坐标, 进行线性回归, 得回归方程  $Y = 7\,826.8 + 219\,381.7 X$ ,  $r = 0.997\,5$ , 表明辣椒碱在 0.2~1.0 μg/mL 与峰面积成良好的线性关系。

2.3.3 供试品溶液的制备: 取接收液置于 1 mL 离心管中, 4 000 r/min 离心 10 min, 即得。

2.4 透皮吸收的考察: 分别取以上 4 种巴布贴剂, 均匀贴于鼠皮之上, 鼠皮内层朝向接受池固定。池中加入生理盐水 10 mL, 磁力搅拌器 300 r/min, 恒温水浴和恒流泵循环维持在 37℃, 用磁力搅拌器模拟皮肤下血液及体液循环状态, 在一定时间隔内从接受池中取样 1 mL, 同时补加同体积的生理盐水。测定接收液, 根据标准曲线方程计算辣椒碱, 并按下式计算出一定时间单位面积的累计透过量, 结果见图 1。可见, 4 种促透剂对辣椒碱都有一定程度的促进作用, 作用效果最佳的是桉叶油, 其次为冰片, 薄荷醇和氮酮。

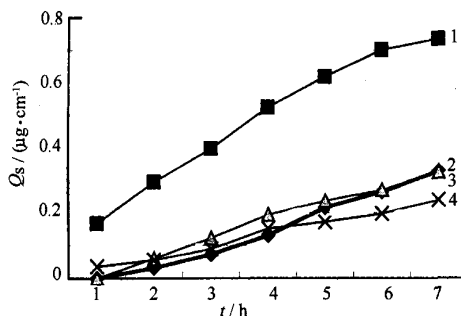
$$Q_n = V/S C_n + \sum_{i=1}^{n-1} V_i/S C_i$$

式中  $Q_n$ : 第  $n$  次取样时的累积渗透量;  $V$ : 接受液体积;  $V_i$ : 第  $i$  次取样的体积;  $S$ : 扩散面积;  $C_i$ : 第  $i$  次取样测得的接受液中辣椒碱质量浓度

### 3 讨论

药物的透皮吸收过程分为 3 个阶段: 药物从基质中释放, 药物穿透角质层屏障, 药物通过表皮和真皮被血管吸收。辣椒碱巴布贴剂为皮控型制剂, 增加药物透皮吸收是提高血药浓度的关键。

通常认为氮酮在角质层贮存, 可干扰角质层的二级结构, 增加类脂极化<sup>[5,6]</sup>, 而冰片和薄荷的促进药物透皮作用可能在于使皮下毛细血管扩张, 从而使药物易于进入血循环<sup>[7]</sup>。实验结果表明, 对水凝胶



1-桉叶油 2-薄荷醇 3-冰片 4-氮酮

1-eucalyptus oil 2-camphor 3-borneol 4-Anone

图1 4种促透皮吸收剂作用的比较结果

Fig. 1 Comparison of four promoters on permeating drug through skin

巴布贴剂中辣椒碱而言,桉叶油比薄荷醇、冰片、氮酮都有较明显的促透皮吸收效果,可以为研制辣椒碱透皮吸收的中药新剂型提供了参考。

## 金泽胶囊的制备工艺研究

武珊珊<sup>1</sup>, 张铁军<sup>2</sup>, 高文远<sup>1\*</sup>, 赵志伟<sup>1</sup>

(1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

金泽胶囊由葛根、甘草、陈皮等多味中药提取加工制成,具有疏肝理气、活血化瘀、祛湿化浊等功效,用于预防和治疗脂肪肝、酒精性肝损伤和肝纤维化。为了使该胶囊更好的发挥疗效,最大限度的保留有效成分,本实验对金泽胶囊的制备工艺进行了研究。

### 1 仪器与试剂

美国 Agilent 公司 HP1100 高效液相色谱仪, G1311A 四元泵, G1322A 脱气机, G1314A VWD 可变波长检测器, HP Rev. A. 0501 化学工作站。

甲醇、乙腈为色谱纯,水为二次重蒸水,其他试剂均为分析纯。甘草酸单铵盐对照品购自中国药品生物制品检定所。

### 2 方法与结果

2.1 因素水平的确定:由于该处方中甘草、葛根等主药均含有大量水溶性成分,故选定水提醇沉法。根据预试验结果,采用正交试验对主要影响因素(回流次数、回流时间和用水量)进行考察,因素水平见表1。正交设计中,以甘草中有效成分甘草酸单铵盐为考核指标,是因为甘草为本方中君药,其主要有效成

### References:

- [1] Zhang Z D. Progress of the studies on capsaicin [J]. *Tianjin Pharm* (天津药学), 1997, 9(2): 24-26.
- [2] Liu K C, Song G Y. Extraction, purification and analysis of capsaicinoid in capsicum [J]. *Shandong Sci* (山东科学), 2000, 13 (1): 25-28.
- [3] Sun J P, Yang G L. Determination of capsaicinoid components with RP-HPLC method [J]. *J Hebei Univ* (河北大学学报), 2002, 22 (2): 145-147.
- [4] Feng F, Liu W Y. Determination of capsaicin and dihydro-capsaicin in general alkaloids of *Capsicum annuum* by HPLC [J]. *Northwest Pharm J* (西北药学杂志), 2001, 16 (6): 243-244.
- [5] Staoughton R. The study for the principle of the penetration enhancer [J]. *Drug Dev Ind Pharm* (药物发展及其产业化), 1983, 9: 725-727.
- [6] Mollgaard B, Heolgaard A. Vehicle effect on topic drug delivery II concurrent skin — transport of drugs and vehicle components [J]. *Acta Pharm Suec*, 1983, 20: 443-444.
- [7] Jurenitsch J, Leinm U R. Quantification of nonlyc acid vanilly lamide and other capsaicinoids in the pugenit principle of capsicum fruits and preparation by gas — liquid chromatography on glass capillary columns [J]. *J Chromatogr*, 1980, 189: 389-390.

分甘草酸单铵盐测定条件成熟。

表1 因素与水平

Table 1 Factors and levels

水平	因素		
	A 回流次数/次	B 回流时间/h	C 加水量/倍
1	1	1.0	8
2	2	1.5	10
3	3	2.0	12

2.2 浸膏得率的测定:称取 1/20 处方量药材按设定方案进行提取,滤过,滤液合并,浓缩,定容至一定体积。精密吸取 5 mL,置已干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,于 105 ℃干燥 4 h,置干燥器冷却 1 h,迅速称质量,按下式计算浸膏得率。

$$\text{浸膏得率} = (W_2 \times V_1) / (V_2 \times W_1)$$

式中  $W_2$  为干燥后干膏质量,  $V_1$  为定容体积,  $V_2$  为精密吸取体积,  $W_1$  为 1/20 处方量药材质量

### 2.3 甘草酸的测定

2.3.1 色谱条件<sup>[1]</sup>:色谱柱: Zorbax  $C_{18}$  柱 (250 mm × 4.6 mm, 5  $\mu$ m); 流动相:  $CH_3CN$ -0.5%  $HAc/H_2O$  (37 : 63); 检测波长: 250 nm; 柱温: 30